

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АВЕГРА БИОКАД, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: бевацизумаб.

Каждый мл концентрата содержит 25 мг бевацизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 0,5 мл содержит 12,5 мг бевацизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 4 мл содержит 100 мг бевацизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 16 мл содержит 400 мг бевацизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см.раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат АВЕГРА БИОКАД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Метастатический колоректальный рак

- в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

Местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы

- в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий
неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

- в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины;
- в качестве первой линии терапии при распространенном неоперабельном, метастатическом или рецидивирующем неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого с активирующими мутациями в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в комбинации с эрлотинибом.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

- в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ))

- в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой;
- в монотерапии или в комбинации с иринотеканом при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

- в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF;
- в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубицином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получивших ранее не более двух режимов химиотерапии.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки

- в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом АВЕГРА БИОКАД можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Метастатический колоректальный рак

В качестве первой линии терапии

5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Рекомендуется проводить терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В качестве второй линии терапии

Пациенты, ранее получавшие терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом АВЕГРА БИОКАД при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат АВЕГРА БИОКАД: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат АВЕГРА БИОКАД: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ)

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины

Препарат АВЕГРА БИОКАД назначается дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата АВЕГРА БИОКАД продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Рекомендуемые дозы:

- 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;
- 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR в комбинации с эрлотинибом

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к терапии эрлотинибом.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Информацию о выборе пациентов и дозах см. в полной инструкции по медицинскому применению на эрлотиниб.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

При впервые диагностированном заболевании

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом, в течение 6 недель. После 4-недельного перерыва введение препарата АВЕГРА БИОКАД возобновляют в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4-недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом – до 6 циклов. Далее введение препарата АВЕГРА БИОКАД продолжается в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

В качестве первой линии терапии

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к карбоплатину и паклитакселу (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата АВЕГРА БИОКАД продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом АВЕГРА БИОКАД – 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании

- чувствительном к препаратам платины:

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (6–8 циклов); далее введение препарата АВЕГРА БИОКАД продолжается в виде монотерапии

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и гемцитабином (6–10 циклов), далее введение препарата АВЕГРА БИОКАД продолжается в виде монотерапии.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

- резистентном к препаратам платины:

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана – то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с химиотерапевтическими режимами: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных реакций. В случае необходимости лечение препаратом АВЕГРА БИОКАД следует полностью или временно прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Дети

Безопасность и эффективность препарата АВЕГРА БИОКАД у пациентов до 18 лет не установлена (см. разделы 4.8 и 5.2).

Способ применения

Препарат АВЕГРА БИОКАД вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Препарат АВЕГРА БИОКАД не предназначен для интравитреального введения.

Начальную дозу препарата вводят в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бевацизумабу, к препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период кормления грудью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (АВЕГРА БИОКАД) и номер серии. Замена препарата на какой-либо другой биологический препарат требует согласования с лечащим врачом.

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату АВЕГРА БИОКАД.

Перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

У пациентов, получающих бевацизумаб, существует повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчного пузыря. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в том числе и фатальные (у 0,2–1% всех пациентов,

получавших бевацизумаб).

При изучении применения бевацизумаба у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи перфорации ЖКТ (всех степеней тяжести) наблюдались у 3,2% пациентов, всем этим пациентам ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза.

Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировалась в зависимости от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях имело место исходное внутрибрюшинное воспаление в результате язвенной болезни желудка, некроза опухоли, дивертикулита или колита, ассоциированного с химиотерапией. Связь между развитием внутрибрюшинного воспаления и перфораций ЖКТ и терапией бевацизумабом не установлена. При развитии перфорации ЖКТ лечение препаратом АВЕГРА БИОКАД следует прекратить.

Свищи ЖКТ (всех степеней тяжести) у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника возникали у 2% пациентов, реже при других локализациях опухоли. Пациенты, получавшие терапию бевацизумабом для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, могут иметь повышенный риск образования свищей между влагалищем и любым отделом ЖКТ (желудочно-кишечно-влагалищные свищи).

При изучении применения бевацизумаба у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота образования желудочно-кишечно-влагалищных свищей составила 8,3%, во всех случаях ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза. У пациентов, имеющих желудочно-кишечно-влагалищный свищ, может также иметь место кишечная непроходимость и может потребоваться необходимость хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ)

Пациенты могут иметь повышенный риск развития свищей во время терапии препаратом АВЕГРА БИОКАД. При терапии бевацизумабом зарегистрированы серьезные случаи образования свищей, включая случаи с летальным исходом.

При изучении бевацизумаба у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи образования свищей негастроинтестинальной локализации (влагалищных, мочепузырных или женских половых путей) наблюдались у 1,8% пациентов, получавших бевацизумаб.

Нечасто ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) регистрировались случаи образования свищей других локализаций

(бронхоплевральные, билиарные). Образование свищей чаще наблюдается в первые 6 месяцев терапии бевацизумабом, но может возникать как через 1 неделю, так и через 1 год и позже после начала терапии.

При возникновении трахео-эзофагеального свища или свища любой локализации 4 степени тяжести терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД следует отменить. Существуют ограниченные сведения о продолжении использования бевацизумаба у пациентов со свищами других локализаций. При возникновении внутреннего свища, не проникающего в ЖКТ, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата АВЕГРА БИОКАД.

Кровотечения

У пациентов, получающих препарат АВЕГРА БИОКАД, повышен риск возникновения кровотечений, особенно кровотечений из опухоли. Препарат АВЕГРА БИОКАД следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC. Общая частота возникновения кровотечений 3-5 степени тяжести при применении бевацизумаба по всем показаниям составляет 0,4%-6,9%. Чаще всего наблюдались кровотечения из опухоли или небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации NCI-CTC, длившиеся менее 5 минут, разрешившиеся без медицинского вмешательства и не требовавшие изменения режима дозирования бевацизумаба. Частота небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи зависит от дозы препарата. Реже возникали небольшая кровоточивость десен или вагинальные кровотечения.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого.

Возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья являются: определенно установленный плоскоклеточный гистологический тип опухоли, прием противоревматических/противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, терапия бевацизумабом, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения. При этом развитие кровотечений статистически достоверно связано только с наличием опухоли плоскоклеточного гистологического типа, а также с терапией бевацизумабом.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих препарат АВЕГРА БИОКАД, существует повышенный риск образования серьезных легочных кровотечений/кровохарканья, в некоторых случаях с фатальным исходом. Пациенты, недавно имевшие кровотечение/кровохарканье (более 2,5 мл крови), не должны получать

препарат АВЕГРА БИОКАД.

У пациентов с колоректальным раком возможны кровотечения ЖКТ, связанные с опухолью, в том числе ректальное кровотечение и мелена.

Редко наблюдались кровотечения, в том числе внутричерепные кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) или с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов внутричерепных кровоизлияний, в случае их возникновения отменить терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоза, перед назначением препарата АВЕГРА БИОКАД следует соблюдать осторожность ввиду отсутствия информации о профиле безопасности препарата у таких пациентов. Не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у пациентов, получавших бевацизумаб и варфарин.

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщались отдельные случаи, а также серии случаев серьезных нежелательных реакций со стороны органа зрения (включая инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания) после незарегистрированного интравитреального введения бевацизумаба. Некоторые из этих реакций привели к потере остроты зрения различной степени тяжести, включая стойкую слепоту. Препарат АВЕГРА БИОКАД не предназначен для интравитреального введения.

Артериальная гипертензия

При изучении применения бевацизумаба, за исключением пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака лёгкого с активирующими мутациями в гене EGFR, общая частота возникновения артериальной гипертензии всех степеней тяжести варьировалась (до 42,1%). Общая частота возникновения артериальной гипертензии 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTC составила 0,4–17,9%; 4 степени тяжести (гипертонический криз) наблюдалась у 1% пациентов.

У пациентов, получавших бевацизумаб, в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака лёгкого с активирующими мутациями в гене EGFR, артериальная гипертензия всех степеней тяжести наблюдалась с частотой 77,3%; артериальная гипертензия 3-й степени тяжести наблюдалась у 60,0% пациентов; явлений артериальной гипертензии 4-й или 5-й степени тяжести отмечено не было.

Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (АД), вероятно, зависит от дозы бевацизумаба.

Препарат АВЕГРА БИОКАД может быть назначен только пациентам с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. Информация о влиянии бевацизумаба у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД до достижения нормализации АД.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков и блокаторов «медленных» кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого пациента. Отмена терапии бевацизумабом или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, некоторые с летальным исходом. Риск возникновения артериальной гипертензии, ассоциированной с терапией бевацизумабом, не коррелирует с исходными характеристиками пациента, сопутствующим заболеванием или сопутствующей терапией.

Терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД необходимо прекратить при отсутствии нормализации АД, развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

При терапии бевацизумабом зарегистрированы редкие случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии, проявляющегося эпилептическим припадком, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии и другими симптомами. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)). В случае развития синдрома задней обратимой энцефалопатии следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить препарат АВЕГРА БИОКАД. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступает через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения. Безопасность повторного назначения препарата АВЕГРА БИОКАД у таких пациентов не установлена.

Артериальная тромбоэмболия

При терапии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией частота артериальной тромбоэмболии, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда и другие явления артериальной тромбоэмболии была выше, чем при назначении только

химиотерапии. Общая частота возникновения случаев артериальной тромбоэмболии составила 5,9% (0,8% с летальным исходом). При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения бевацизумабом. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

Венозная тромбоэмболия

Во время лечения препаратом АВЕГРА БИОКАД имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит). Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) варьирует от 2,8% до 17,3%.

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести сообщались у 7,8% пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией. У пациентов, перенесших явление венозной тромбоэмболии и получающих терапию бевацизумабом и химиотерапию, имеется повышенный риск рецидива венозной тромбоэмболии.

Пациенты, получавшие бевацизумаб для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, имеют повышенный риск возникновения явлений венозной тромбоэмболии. Явления 3-5 степени тяжести наблюдались у 10,6% таких пациентов.

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести сообщались у 7,6% пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией, по сравнению с 8,0% пациентов, получавших химиотерапию и лучевую терапию.

Терапию препаратом АВЕГРА БИОКАД необходимо прекратить при возникновении жизнеугрожающего явления (4 степень тяжести) венозной тромбоэмболии, включая ТЭЛА, а при степени тяжести венозной тромбоэмболии ≤ 3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) возникала при применении бевацизумаба по всем показаниям, но в основном при метастатическом раке молочной железы.

Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, так и ХСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

ХСН 3 степени тяжести и выше наблюдалась у 3,5% пациентов, получавших бевацизумаб. У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с препаратами антрациклинового

ряда, частота ХСН 3 степени тяжести и выше не отличалась от имеющихся данных при терапии метастатического рака молочной железы. У большинства пациентов наблюдалось улучшение симптомов и/или фракции выброса левого желудочка при соответствующем лечении.

Данные о риске развития ХСН у пациентов с ХСН II-IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в анамнезе отсутствуют.

В большинстве случаев ХСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами, лучевую терапию на область грудной клетки в анамнезе или с другими факторами риска развития ХСН.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата АВЕГРА БИОКАД пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, таким как ишемическая болезнь сердца или ХСН.

У пациентов, которые не получали терапию препаратами антрациклинового ряда ранее, при применении бевацизумаба и препаратов антрациклинового ряда не наблюдалось увеличения частоты ХСН любой степени тяжести по сравнению с монотерапией препаратами антрациклинового ряда. ХСН 3 степени тяжести и выше возникала несколько чаще в группе терапии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, что соответствует и другим данным, полученным у пациентов с метастатическим раком молочной железы и не получающих сопутствующую терапию антрациклинами.

У пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м² наблюдалось повышение числа новых случаев ХСН. При сравнении терапии ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/преднизолон (R-CHOP) + бевацизумаб и R-CHOP число новых случаев не отличалось, но было выше, чем наблюдавшееся ранее при терапии доксорубицином. Частота ХСН была выше в группе R-CHOP + бевацизумаб.

Аневризма и расслоение артерий

Использование ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может приводить к образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом применения препарата АВЕГРА БИОКАД следует оценить риск развития аневризмы у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой сосудов в анамнезе.

Заживление ран

АВЕГРА БИОКАД может отрицательно влиять на заживление ран. При применении бевацизумаба были зарегистрированы серьезные случаи осложнений заживления ран с

летальным исходом. Лечение препаратом АВЕГРА БИОКАД следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением раны, препарат АВЕГРА БИОКАД необходимо временно отменить до полного заживления раны. Введение препарата АВЕГРА БИОКАД также необходимо временно прекратить в случае проведения планового хирургического вмешательства.

При терапии впервые диагностированной глиобластомы частота послеоперационных осложнений заживления ран 3-5 степени тяжести (включая осложнения после краниотомии) составила 3,3% у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией.

Зарегистрированы редкие случаи *некротизирующего фасциита* (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение бевацизумабом. Данное явление, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистул.

В случае выявления некротизирующего фасциита препарат АВЕГРА БИОКАД должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение.

Протеинурия

Протеинурия наблюдалась у 0,7–54,7% пациентов, получавших бевацизумаб. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче и у 1,4% пациентов до нефротического синдрома (протеинурия 4 степени тяжести). Протеинурия 3 степени тяжести зарегистрирована у 8,1% пациентов, получавших бевацизумаб по различным показаниям.

Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, протеинурия 1 степени зависит от дозы бевацизумаба.

При развитии нефротического синдрома препарат АВЕГРА БИОКАД необходимо отменить.

До начала и во время терапии препаратом АВЕГРА БИОКАД рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию. В большинстве случаев при протеинурии ≥ 2 г в сутки терапия бевацизумабом временно приостанавливалась до снижения протеинурии < 2 г в сутки.

Нейтропения

При терапии бевацизумабом в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой нейтропии, фебрильной нейтропии или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая случаи с летальным исходом).

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции (включая анафилактический шок), инфузионные реакции

У пациентов может наблюдаться повышенный риск развития реакций гиперчувствительности, анафилактических реакций (включая анафилактический шок) и инфузионных реакций. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время и после введения препарата АВЕГРА БИОКАД. При возникновении анафилактической реакции необходимо полностью прекратить инфузию и провести соответствующие медицинские мероприятия. При возникновении инфузионной реакции необходимо временно прекратить до разрешения симптомов. При возникновении тяжелой (≥ 3 степени тяжести) инфузионной реакции следует полностью прекратить лечение препаратом АВЕГРА БИОКАД. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности/анафилактических реакций.

Существуют данные о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших препарат АВЕГРА БИОКАД в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. При изучении препарата АВЕГРА БИОКАД такие реакции наблюдались часто (у 5% пациентов, получавших бевацизумаб).

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у онкологических пациентов, получавших бевацизумаб. Большинство из этих пациентов получали бисфосфонаты внутривенно ранее или в качестве сопутствующей терапии; остеонекроз челюсти является идентифицированным риском для бисфосфонатов.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата АВЕГРА БИОКАД и бисфосфонатов внутривенно.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом АВЕГРА БИОКАД следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические мероприятия. По возможности следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур у пациентов, ранее получавших или получающих в настоящее время бисфосфонаты внутривенно.

Инфекции

При изучении бевацизумаба в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой частота инфекций любой степени тяжести составила 54,4% (12,8% для инфекций 3-5 степени тяжести).

Нарушения со стороны лабораторных показателей

При изучении применения бевацизумаба отмечалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина (в 1,5–1,9 раза выше в сравнении с исходной концентрацией) с наличием или отсутствием протеинурии. Наблюдаемое повышение концентрации сывороточного креатинина не сопровождалось более высокой частотой клинических проявлений нарушения функции почек у пациентов, получавших лечение бевацизумабом.

Пациенты пожилого возраста

При назначении препарата АВЕГРА БИОКАД пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении 3–4 степени тяжести и тромбоцитопении, а также нейтропении (всех степеней тяжести), диареи, тошноты, головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами ≤65 лет. При исследовании бевацизумаба при метастатическом колоректальном раке повышения частоты развития других нежелательных реакций, связанных с применением бевацизумаба (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤65 лет не отмечено.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия во флаконах 0,5, 4 и 16 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику бевацизумаба

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику бевацизумаба при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса бевацизумаба у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа-2а, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, 5-ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику сопутствующих препаратов: интерферон альфа-2а, эрлотиниб (и его активный метаболит OSI-420); или химиотерапевтических препаратов: иринотекан (и его

активный метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определялось по свободному и общему уровню платины) и цисплатин.

Достоверных данных о влиянии бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина нет.

Комбинация бевацизумаба и сунитиниба

При применении бевацизумаба (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины или таксанов

Повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) наблюдались в основном у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или препаратов платины для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического рака молочной железы.

Лучевая терапия

При применении бевацизумаба в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных явлений, ассоциированных с бевацизумабом, не зарегистрировано.

Безопасность и эффективность бевацизумаба в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлена.

Моноклональные антитела, специфичные к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) человека, в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб

Специальные исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Не следует применять моноклональные антитела к EGFR для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб. Результаты рандомизированных исследований 3 фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком предполагают, что применение моноклональных антител к EGFR (панитумумаб и цетуксимаб) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируется со снижением показателей выживаемости без

прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения бевацизумабом и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Применение бевацизумаба при беременности противопоказано (см. разделы 4.8 и 5.3).

Лактация

Грудное вскармливание противопоказано во время лечения бевацизумабом и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии бевацизумабом.

Фертильность

Бевацизумаб может нарушать фертильность у женщин. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии бевацизумабом. Отдаленные эффекты терапии бевацизумабом на фертильность неизвестны.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные реакции как синкопе, сонливость или нарушение зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезные нежелательные реакции: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших бевацизумаб, наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, повышенная утомляемость или астения, диарея и боль в животе. Повышение артериального давления и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции всех степеней тяжести по классификации Национального института рака (NCI-CTC), встречавшиеся у пациентов, получавших

бевацизумаб в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10\%$), часто ($\geq 1/100$, но $1/<10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$) и очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии, однако бевацизумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами может усиливать проявления этих реакций. Примеры включают ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином или пегилированным липосомальным доксорубицином, периферическую сенсорную нейропатию при терапии паклитакселом или оксалиплатином, поражение ногтей или алопецию при терапии паклитакселом, паронихию при терапии эрлотинибом.

Инфекции и инвазии

Очень часто – паронихия.

Часто – сепсис, абсцесс, флегмона, присоединение вторичных инфекций.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто – фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Часто – анемия, лимфоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто – реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, инфузионные реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто – снижение массы тела.

Часто – дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто – периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия.

Часто – инсульт, синкопе, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто – нарушение зрения, повышенное слезотечение.

Нарушения со стороны сердца

Часто – хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто – повышение артериального давления.

Часто – артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение, в том числе легочное, внутричерепное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и из опухолей.

Частота неизвестна – аневризма и расслоение артерий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто – одышка, носовое кровотечение, ринит, кашель.

Часто – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто – анорексия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, стоматит, ректальное кровотечение.

Часто – перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника, в том числе обтурационная, свищи между влагалищем и прямой кишкой (наиболее часто встречающийся вариант свищей между влагалищем и ЖКТ), гастроинтестинальные расстройства, боль в прямой кишке.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто – эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи.

Часто – ладонно-подошвенный синдром.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень часто – недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека (β – ХГЧ) в сыворотке)).

Часто – боль в малом тазу.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто – артралгия.

Часто – мышечная слабость, миалгия, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень часто – протеинурия.

Часто – инфекция мочевыводящих путей.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто – боли, в том числе в месте введения препарата, астения, повышенная утомляемость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации.

Часто – летаргия, заторможенность.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто – гипомагниемия, гипонатриемия.

Часто – гипонатриемия 3-5 степени по NCI-CTC AE. Отмечались гипергликемия, гипокалиемия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Пострегистрационное наблюдение

Нарушения со стороны нервной системы

Редко – синдром задней обратимой энцефалопатии.

Очень редко – гипертензивная энцефалопатия.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна – тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто – дисфония.

Частота неизвестна – перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота возникновения неизвестна – гастроинтестинальная язва.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота возникновения неизвестна – перфорация желчного пузыря.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее). У детей, получавших бевацизумаб, были отмечены случаи остеонекроза другой локализации (случаи остеонекроза, наблюдавшиеся у детей в рамках клинических исследований, не спонсируемых компанией, были выявлены при пострегистрационном наблюдении и добавлены в раздел о пострегистрационном наблюдении, хотя в опубликованных данных не было информации ни о степени тяжести по критериям CTC (общие критерии токсичности), ни о частоте сообщений).

Врожденные, семейные и генетические нарушения

Случаи аномалий развития плода наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко – некротизирующий фасциит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, нарушения заживления ран,

перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистулы.

Дети

Добавление бевацизумаба к стандартной терапии в клинических исследованиях не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с глиомой высокой степени 21 злокачественности и у пациентов детского возраста с метастатической рабдомиосаркомой или нерабдомиосаркомной саркомой мягких тканей. В публикациях описаны наблюдавшиеся у получавших бевацизумаб пациентов в возрасте до 18 лет случаи остеонекроза различной локализации за исключением остеонекроза челюсти.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга безопасности и соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства

Здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, пр. Бауыржана Момышулы, д. 2/3

Телефон: +7 (717) 278-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: +374 (60) 83-00-73

+374 (10) 23-08-96, +374 (10) 23-16-82

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефоны: 0 (800) 800 26 26, +996 (312) 21 05 08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести. При передозировке возможно усиление вышеперечисленных дозозависимых нежелательных реакций. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы VEGF/VEGFR (фактор роста эндотелия сосудов).

Код АТХ: L01FG01

Препарат АВЕГРА БИОКАД является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1 и 2 типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Бевацизумаб содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149000 дальтон.

Фармакодинамические эффекты

Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Изучалась фармакокинетика бевацизумаба после внутривенного введения (в/в) в различных дозах (0,1–10 мг/кг каждую неделю; 3–20 мг/кг каждые 2 или 3 недели; 5 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели) у пациентов с различными солидными опухолями.

Фармакокинетика бевацизумаба, как и других антител, описывается двухкамерной моделью. Распределение бевацизумаба характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения в центральной камере (V_c) и длительным периодом полувыведения, что позволяет добиться поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в плазме при введении 1 раз в 2–3 недели.

Клиренс бевацизумаба не зависит от возраста пациента.

По данным популяционного фармакокинетического мета-анализа значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от расы при включении в анализ массы тела или в зависимости от возраста не отмечалось (корреляция между клиренсом креатинина и возрастом пациента отсутствует [медиана возраста — 59 лет, а 5-й и 95-й процентиля — 37 и 76 лет]).

Клиренс бевацизумаба на 30% выше у пациентов с низким уровнем альбумина и на 7% выше у пациентов с большой опухолевой массой по сравнению с пациентами со средними значениями альбумина и опухолевой массы.

Распределение

V_c составляет 2,73 л и 3,28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения иммуноглобулинов класса G (IgG) и других моноклональных антител. Объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 1,69 л и 2,35 л у женщин и мужчин, соответственно, при назначении бевацизумаба с другими противоопухолевыми препаратами. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин V_c на 20% больше, чем у женщин.

Биотрансформация

После однократного в/в введения ^{125}I -бевацизумаба его метаболические характеристики аналогичны характеристикам природной IgG молекулы, которая не связывается с VEGF. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует метаболизму и выведению эндогенного IgG, т.е. в основном осуществляется путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с неонатальными рецепторами к кристаллизирующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный период полувыведения.

Элиминация

Клиренс бевацизумаба составляет 0,188 л/сутки у женщин и 0,220 л/сутки у мужчин.

После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумаба на 17% больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели период полувыведения для женщин составляет 18 дней, а для мужчин – 20 дней.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика бевацизумаба в диапазоне доз от 1,5 до 10 мг/кг в неделю имеет линейный характер.

Почечная недостаточность

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, т.к. почки не являются основными органами метаболизма и выведения бевацизумаба.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась, т.к. печень не является основным органом метаболизма и выведения бевацизумаба.

Пациенты пожилого возраста

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

Дети

Фармакокинетику бевацизумаба оценивали у пациентов в клинических исследованиях с использованием популяционной фармакокинетической модели (возраст пациентов: 7 месяцев – 21 год; масса тела: 5,9–125 кг). Результаты изучения фармакокинетики показали, что клиренс и объем распределения бевацизумаба были сопоставимы у пациентов детского возраста и взрослых пациентов при нормализации по массе тела. Возраст не оказывал влияния на значения показателей фармакокинетики бевацизумаба при поправке на массу тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенный и мутагенный потенциал бевацизумаба не изучался.

При введении животным бевацизумаба наблюдалось эмбриотоксическое и тератогенное действие.

У активно растущих животных с открытыми зонами роста применение бевацизумаба ассоциировалось с дисплазией хрящевой пластины.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α,α -Трегалозы дигидрат

натрия дигидрофосфата моногидрат

натрия гидрофосфат

полисорбат 20

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат АВЕГРА БИОКАД фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Условия хранения после разведения

Препарат АВЕГРА БИОКАД не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения

приготовленного раствора являются ответственностью пользователя. Хранить приготовленный раствор можно не более 24 часов при температуре от +2°C до +8°C, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре от +2°C до +30°C в 0,9% растворе натрия хлорида. Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, так как он не содержит консервантов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте.

Хранить в оригинальной пачке из картона для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5, 4 или 16 мл препарата (при производстве на АО «БИОКАД», Россия) и по 4 или 16 мл препарата (при производстве на ООО «ПК-137», Россия) помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Правила приготовления

Не встряхивайте флакон.

Препарат АВЕГРА БИОКАД готовится медицинским работником с использованием асептической техники, чтобы обеспечить стерильность приготовленного раствора. Для приготовления препарата АВЕГРА БИОКАД следует использовать стерильную иглу и шприц.

Необходимое количество препарата АВЕГРА БИОКАД разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл.

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменения цвета.

Инструкция по утилизации

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД», 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006337)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.07.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА